

## V. PBC 患者の経過観察

### 1. 経過観察項目

QV-1-1：患者の経過観察には何を指標としたらよいか？

A：PBC 患者の経過観察には① PBC 自体の観察と② PBC の合併症の観察が必要である。II. 治療、患者管理の項で示しているように、以下の項目についての観察は共通に必要なである。

- 1) 症候：PBC の進行，肝障害の進展，合併症の併発
- 2) 肝機能検査
- 3) 甲状腺機能（甲状腺ホルモン，TSH）
- 4) 骨粗鬆症の評価：骨密度測定
- 5) 食道・胃静脈瘤の評価：上部消化管内視鏡検査
- 6) 肝癌の早期発見：腹部超音波検査と AFP の測定

#### ◆エビデンスレベル 3， 推奨度：グレード B

◆解説：PBC の長期予後を規定するものとして，肝臓自体の病態と，合併症の 2 点に留意する必要がある。前者の把握に関しては Mayo リスクスコアなどが有用である。また，合併症として特に生命予後に直接影響するものとして門脈圧亢進症と肝細胞癌があり，いずれも肝硬変となった場合は注意が必要である。

アメリカ肝臓病学会の推奨は以下の通りである。

- 1) 肝機能検査 3～6 ヶ月毎
- 2) 甲状腺ホルモン (TSH) 1 年毎
- 3) 骨密度測定 2～4 年毎
- 4) 総ビリルビンが 2.0mg/dL 以上の場合，血中ビタミン A, D, K 1 年毎
- 5) 肝硬変もしくは Mayo のリスクスコアが 4.1 以上の場合上部消化管内視鏡検査 1～3 年毎
- 6) 肝硬変の存在，もしくは疑われる場合は，腹部超音波検査と AFP の測定 6～12 ヶ月毎

#### ◆参考論文：

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.

QV-1-2：疾患の進展を把握するには何を指標としたらよいか？

A：PBC 自体の進展を把握するには，上記の肝病変と合併症に留意する必要があるが，肝病変自体の評価には前述の Mayo リスクスコアの算出に必要な①総ビリルビン，②プロトロンビン時間，③アルブミンが臨床検査として重要で，その他にも MELD スコアの算出に必要なクレアチニンも肝移植を検討する際には有用である。また，ウルソデオキシコール酸による治療後は① ALP，②総ビリルビン，③ AST が重要である。

#### ◆エビデンスレベル 2b (一部 2a)， 推奨度：グレード A

◆解説：PBC の肝病変の予後の把握に関しては Mayo リスクスコアなどが有用でありその算出に必要な臨床検査は①総ビリルビン，②プロトロンビン時間，③アルブミンである。肝病変が進展した場合には，肝移植を考慮することになるが，その時期を判断するには他の肝疾患同様に MELD スコアが有用である。その算出には①総ビリルビン，②プロトロンビン時間 (INR)，③クレアチニン，が必要となる。一方，PBC の治療としてウルソデオキシコール酸が用いられるが，その治療に対する反応性を評価するものとして，① ALP が重要とされ，その追試験で①の他に②総ビリ

ルビン, ③ AST の変化についても重要であるとされた。

◆参考論文：

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.
- 2) Pares A, Caballeria L, Rodes J. Gastroenterology 2006;130: 715-720
- 3) Cpechot C, Abenavoli L, et al. Hepatology 2008;48:871-877

QV-1-3：予想される合併症の把握のために注意すべきことは？

A：PBC には肝病変の進展に比して門脈圧亢進が強くなる病型もあり注意が必要である。特に自覚症状が生じない合併症の把握のためには前述の甲状腺ホルモン（TSH）、骨密度測定、血中ビタミン A、D、K の測定、上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検査と AFP の測定などが定期的に検査される必要がある。

◆推奨度：グレード A

◆解説：PBC の肝疾患の進展と無関係に合併症が全面に出る病型もあることが多く報告されており、PBC 患者では合併症の把握も重要である。特に、生命予後に直接影響する食道・胃静脈瘤と肝細胞癌については自覚症状が早期には出現しないために積極的なスクリーニング検査を定期的に行う必要がある。

◆根拠となる論文：

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.
- 2) EASL EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51: 237

QV-1-4：PBC 患者の経過観察で特に気を付けることは？

A：合併症は肝疾患の病期と無関係に生じる可能性があることを認識しておくこと。また、患者の QOL に著しく影響を与える掻痒感や、易疲労感は肝機能検査などでは評価しにくいことを理解すること。また、PBC の予後自体が非常に長期にわたることが多いため、病態の進展を把握しにくいことに留意する。さらに、PBC の長期にわたる合併症として留意すべきものとして、①掻痒感、②代謝性骨疾患、③吸収不良、④ビタミン欠乏症、⑤甲状腺機能低下症、⑥貧血、などがある。

◆推奨度：グレード A

◆解説：前述のように PBC の予後規定因子としては PBC の肝病変、PBC にまつわる合併症が重要であるが、それ以外にも患者の QOL に大きな影響を与える要素も考慮する必要がある。特に、掻痒感や易疲労感は通常の肝機能検査では評価できない。併存することが多い Sicca 症候群での乾燥症も QOL を大きく損なう。また、疾患自体が長期にわたることより、自覚症状が生じにくい合併症の検査も定期的に行われる必要がある。

◆参考論文

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.
- 2) EASL EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51: 237

QV-1-5：妊娠を望む患者にはどう対応したらよいか？

A：無症候性 PBC の患者で妊娠を避ける必要はない。症候性 PBC においては、掻痒感、黄疸の増強や食道静脈瘤の悪化・破裂の危険性が増す可能性がある。

◆エビデンスレベル 5，推奨度：グレード C1

◆解説：一般的に肝硬変患者では妊娠が成立しにくいとされているが、病期の早い PBC の場合は一般人と変わらず妊娠が成立すると思われる。無症候性 PBC の患者で妊娠を避けた方がよいとのエビデンスはない。症候性 PBC においては、黄疸の増強や食道静脈瘤の悪化、破裂の危険性が増すことが報告されており、控えた方がよい。

QV-1-6：妊娠した患者の管理で注意すべきことは？

A：妊娠している可能性のある婦人または特に妊娠の最初の時期では UDCA、Bezafibrate のいずれも投与は中止する。3期では、胆汁うっ滞に対して必要であれば UDCA は投与可能である。

妊娠により PBC の胆汁うっ滞が増悪し、掻痒感が増強する可能性がある。進行した、あるいは既に肝硬変となっている PBC 患者では、他の肝硬変患者同様のモニターを必要とし、妊娠第 2 期には食道・胃静脈瘤のスクリーニングのため上部消化管内視鏡検査の施行が望まれる。

◆エビデンスレベル 5，推奨度：グレード C1

◆解説：PBC の患者で妊娠が病気にどのように影響するかは定かではないが、PBC 患者において妊娠が成立した場合、PBC 自体が寛解したという報告と、増悪したという報告がある。また、エストロゲンが胆汁うっ滞を促進する可能性があり、実際 PBC 患者で妊娠により掻痒感が出現し出産後にも持続したという報告もある。したがって、エビデンスレベルは定まっていないが、妊娠により PBC の胆汁うっ滞が増悪する可能性があることを認識しておくことが必要である。

一方、妊娠が成立した場合には、他の肝硬変患者の妊娠と同様のモニターが必要で、とりわけ循環血漿量が増加する妊娠第二期以降には食道・胃静脈瘤の有無についてのスクリーニング検査が望まれる。門脈圧亢進症に対する  $\beta$  遮断薬の使用は、妊娠した PBC 患者におけるエビデンスレベルが高い研究はないものの安全と考えられている。分娩第 2 期はなるべく短くするように努める。

UDCA は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいとされている [動物実験 (ラット) で妊娠前及び妊娠初期の大量投与により胎仔毒性 (胎仔吸収) が報告されている]。Bezafibrate については、禁忌とされている。経過を十分に観察しながら対処することとなる。

◆参考論文：

- 1) Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology. 2000;31:1005-13.
- 2) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50:291.

## 2. 専門医へのコンサルテーション時期

(向坂 / 竹山)

QV-2-1：肝臓専門医への紹介時期はいつがよいか？

A：確定診断を下す時，あるいは症候性 PBC になった場合は，その時点で一度コンサルトする。PBC-AIH オーバーラップ症候群症例などの非定型 PBC 症例は早めの紹介が望まれる。

◆エビデンスレベル 6，推奨度：グレード A

◆解説：AST，ALT が高い症例，UDCA 投与にても ALP の正常化がみられない非定型的な症例は専門医への紹介が望ましい。症候性 PBC とは，皮膚掻痒感，骨粗鬆症，胃食道静脈瘤の出現である。

QV-2-2：肝移植医へのコンサルテーション時期はいつがよいか？

A：総ビリルビン値が 5 mg/dl 以上を呈した時点で肝移植を考慮し肝移植専門医に相談する。患者自身の心構えのためにも，時機を逸しない説明が必要である。

◆エビデンスレベル 4，推奨度：グレード B

◆解説：教科書では PBC に限らず肝移植時期として血清総ビリルビン値 10 mg/dl が一般的であるが，5 mg/dl を超えると急速に上昇するので，コンサルテーション時期は 5 mg/dl が適切と考えられる。ただし，ヨーロッパ肝臓病学会（EASL）のガイドラインでは 6 mg/dl である。肝性脳症，QOL の著しい低下などが加わるとコンサルトした方がよい。肝肺症候群の合併患者は，PaO<sub>2</sub> が 50 mmHg になると移植後の予後がきわめて悪くなるので，PaO<sub>2</sub> 60 mmHg（動脈血酸素飽和度 90%）でのコンサルトが望ましい。

◆参考文献：

- 1) European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51:237-267.

## VI. 肝移植適応基準

### 1. 肝移植の適応決定, 実施時期

QVI-1-1: 肝移植時期は何を指標としたらよいか?

A: 我が国においては, 下記の2方法が使用されている.

1) 次の (I), (II) いずれにも該当する時期に紹介するのが望ましい.

I. Child-Pugh 分類の合計点数が8点以上の状態に至った場合.

II. (a~h) のうち, 1項目以上が認められるもの.

a) 血清総ビリルビン値が5.0mg/dl 以上

b) 肝性脳症

c) 門脈圧亢進症による消化管出血

d) 難治性胸腹水

e) 特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群

f) 肝癌合併

g) 不眠を訴えるほどの強い掻痒感

h) 高度の全身倦怠感, 骨そしょう症などによる QOL の著しい低下

2) スコア化された基準としては以下が推奨される.

① Mayo リスクスコア: 7.8以上

② 日本肝移植適応研究会モデル6ヵ月後の死亡確率が50% 以上

③ MELD スコアが15以上

#### 1) 一般的な肝移植適応基準

Child-Pugh 分類 B の後半すなわち合計点数8点以上に加え, 下記の所見がみられるとき.

1) 門脈圧亢進症による食道・胃静脈瘤出血などの合併.

2) 肝不全症状 (5 mg/dl をこえる黄疸, 難治性胸腹水や食道静脈瘤, 肝性脳症, 難治性腹水) や特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群などの合併.

3) 高度の全身倦怠感や皮膚掻痒が強く著しい QOL の低下.

4) 重篤な合併症のないこと. などが条件となる.

#### ◆エビデンスレベル 6, 推奨度: グレード: A

◆解説: 一般的には Child C および, Child-Pugh 分類 B の後半すなわち合計点数8点以上に加え, 門脈圧亢進症による食道・胃静脈瘤出血などの合併や, 肝不全症状 (5 mg/dl をこえる黄疸, 難治性胸腹水や食道静脈瘤, 肝性脳症, 難治性腹水) や特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群などの合併所見がみられるときが移植の適応となる. しかし, 肝予備能の低下のみならず, 高度の全身倦怠感や皮膚掻痒が強く著しい QOL の低下も適応とみなされている. ただし, いずれも肺や腎臓等他臓器に臓器不全, 感染症や悪性腫瘍などの重篤な合併症のないことが条件である.

2) Mayo Clinic の予後予測式 (The Updated Natural History Model for Primary Biliary Cirrhosis) が Mayo リスクスコア7.8を超えた状態

#### ◆エビデンスレベル 2b, 推奨度: グレード B

◆解説: PBC に関しては様々な予後予測式が報告されている. 最も代表的なものが Mayo の予後予測式 (The Updated Natural History Model for Primary Biliary Cirrhosis) である. 年齢, ビリル

ビン、アルブミン、プロトロンビン時間、浮腫から計算される。この Mayo リスクスコアが7.8を超えるると肝移植後の生存率が低下し医療費も増大するので、Mayo リスクスコアが7.8になる前の移植が推奨されている。一方で、Mayo リスクスコアが7.8を超えても移植後成績は悪化しないが、保存的加療下の生存率は低下すると報告されている。移植医へのコンサルテーション時期としては Mayo リスクスコア7.8位が適切と考えられる。

3) 日本肝移植適応研究会モデル Logistic モデルによって算出された6ヵ月後の死亡確率が50%以上になったときが肝移植の適応時期とされている。

◆エビデンスレベル 2b, 推奨度: グレード B

◆解説: 現在日本の脳死移植適応基準には日本肝移植適応研究会モデルが用いられている。これは、Logistic モデルによって算出された6ヶ月後の死亡確率が50%以上になったときが肝移植の適応時期とするものである。日本の脳死肝移植の重症度評価(軽度から重症にかけて、1, 3, 6, 9点に評価される)では、この6ヵ月後の死亡確率50%~70%が3点、70%以上が6点となっている。日本の脳死移植の現状では、6点以上の重症症例に臓器が配分されている。生体肝移植では50%以上になった時点で肝移植が可能である。したがって、6ヵ月後の死亡確率が50%以上になったときがコンサルテーションの時期と考えてよい。

4) MELD スコアは15点以上

◆エビデンスレベル 2b, 推奨度: グレード B

◆解説: 米国では疾患の区別なく、肝移植時の肝不全重症度の評価に Model for End-Stage Liver Disease (MELD) スコアが用いられる。MELD スコアは総ビリルビン値とプロトロンビン時間(INR)とクレアチン値から算出される(MEMO参照)。肝不全だけでなく腎機能不全があれば MELD スコアが高値となる。MELD スコアが20点を超えると1年累積生存率が約50%となる。また MELD スコアは移植成績に相関し、MELD スコアが高くなるほど移植後の予後は悪い。日本からの単施設からの報告では、25以上で有意に成績が低下している。ヨーロッパ肝臓学会では MELD12以上は肝移植のコンサルトが必要としている。一般的に生体肝移植症例の平均 MELD スコアは15程度であるので、コンサルテーション時期は MELD スコア12が適切であろう。

補足

●原則: 遅いより早めが良い

移植患者の状態が重篤であれば移植手術が困難になり、肝移植後に感染症などの合併症が多くなり、成功率が低下するとともに医療費が高くなる。一方、肝移植の周術期死亡が少なからずあるのが現実である。したがって、移植時期は患者の QOL と予後予測と肝移植成績の兼ね合いで勘案される。生体肝移植であれば臓器提供候補者があれば迅速な移植が可能であるが、ドナーの安全を確保するための医学的準備だけでなくドナーの社会復帰に必要な社会的準備と移植施設における倫理委員会などの準備が必要にあるので、可能であれば、移植までに短くともおおむね1ヵ月の準備期間があることが望ましい。脳死移植であれば、脳死移植申請に必要な追加検査や申請手続きだけでなく、脳死臓器提供が少ない現状では待機期間を見越した早めの紹介が望ましい。

さらに、主治医が患者に肝移植のオプションを呈示する時期は、心の準備という点で、肝移植医へのコンサルテーション時期より早目がよい。

QVI-1-2：脳死移植と生体肝移植で移植時期が異なるか？

A：基本的には脳死肝移植と生体肝移植で移植時期に違いはない。

◆エビデンスレベル 6，推奨度：グレード C

◆解説：本邦においては全肝移植の98.8%が生体肝移植という世界的に見て特殊な状況であり，脳死肝移植中心の欧米とは若干異なるアプローチが必要である。

・本邦では1997年の臓器移植法成立以来，脳死肝移植は2010年11月現在，85例にすぎないが，2010年7月に改正臓器移植法が施行され，8月から11月1日までの間に16例の脳死臓器提供があり，17例の肝移植がおこなわれた。年間80例程度まで増加するという試算もあり，生体肝移植が不可能な場合も脳死肝移植登録をすることで，肝移植の機会が増加する可能性がある。認定施設<sup>注1)</sup>に受診をすすめ，脳死移植の登録することを考慮すべきである。

注1)：2010年11月現在，21の脳死肝移植施行施設が認定されている（日本臓器移植ネットワーク・ホームページ <http://www.jotnw.or.jp/jotnw/facilities/04.html#c>）。

QVI-1-3：PBC に対する肝移植後の成績は他の疾患と比較して悪いか？

A：10年生存率72%と比較的良好である。他疾患と比較して変わらない。

◆エビデンスレベル 2b，推奨度：グレード B

◆解説：日本における PBC に対する生体肝移植の成績は，1年生存率78%，3年生存率77%，5年生存率76%，10年生存率72%と比較的良好で安定している。図1に日本肝移植研究会2008年全国集計から引用した胆汁うっ滞性肝疾患の生体肝移植生存曲線を示す。

PBCの肝移植術後管理は基本的には肝移植共通のものである。つまり，1) 一般の外科手術後侵襲に対する管理，2) 免疫抑制（拒絶反応対策を含む），3) 感染症対策である。PBC特有の管理としては術後再発を視野に入れた免疫抑制剤の使用方法与骨粗鬆症に対する対策であろう。

現時点では，カルシニューリン阻害剤ではプロGRAFよりサイクロスポリン使用例の方が，再発症例が少なく，プレドニンを維持した方が，再発が少ないとする報告がある。また再発を診断するためにはフォローアップ肝生検が必要であるが予後改善に貢献するエビデンスはない。

骨粗鬆症はQOLを低下させる深刻な合併症である。専門医への定期的受診がのぞましい。

QVI-1-4：脳死肝移植と生体肝移植で術後の成績に差があるか？

A：両者に差はない。

◆エビデンスレベル 2b，推奨度：グレード B

◆解説：肝移植研究会の肝移植症例登録報告によれば2008年末までのPBC症例（n=463）の1年，5年，10年生存率は80.9%，76.5%，72.6%であった。死体肝移植（3例）では現在のところ生存率100%である。UNOS（United Network for Organ Sharing）のデータによれば，米国における胆汁うっ滞性疾患（n=823）の死体肝移植後の1年，5年，10年生存率は91.5%，81.6%，69.0%である。これらのデータをみると脳死肝移植の方が短期的には約10%良いが，長期的にはあまり差はない。施設によっては生体肝移植でも5年生存率85%と良好な成績を報告している例もあり，現時点では同等の成績と考えられる。

## 2. 肝移植後患者の管理

QVI-2-1：術後の再発はどのような実態か？

A：一般的に PBC の術後再発率は脳死肝移植では約10%，生体肝移植では術後5年で5～20%，10年の累積再発率は20～30%とされている。

◆エビデンスレベル 2b，推奨度：グレード B

◆解説：PBC 再発の確定診断は，組織学的診断であるが，慢性拒絶などとの鑑別が難しく，診断は容易でない。しかし，例え再発がみられた場合も無症候性のことが多く，予後に影響しないといわれている。

QVI-2-2：術後の再発を防ぐ方法はあるか？

A：現在のところ再発の予防および治療に有効な治療法は存在しない。

◆エビデンスレベル 2b，推奨度：グレード C

◆解説：再発後のウルソデオキシコール酸の投与について肝機能改善効果はあるが生存率には影響しないとする報告がある（2b，推奨度：グレード C）。

免疫抑制剤では，サイクロスポリンの方がタクロリムスペースの免疫抑制より再発が少ないとする報告が多く，比較的受け入れられている（2b，推奨度：グレード B）。

ステロイドについては，明確なエビデンスはないが，少量長期投与することが多い。

QVI-2-3：PBC 患者への移植後に特に注意することは何か？

A：通常の免疫抑制剤以外特殊な管理は必要としないが，PBC 患者では以下の2点に特に注意が必要である。

- 1) PBC 再発
- 2) 骨密度の低下（病的骨折のリスク）

◆エビデンスレベル 1b，推奨度：グレード B

◆解説：PBC 再発に関しては前述。PBC などの胆汁うっ滞性疾患患者では術前より，骨粗鬆症・病的骨折などの骨病変を合併することも多い。骨粗鬆症の頻度は一般人口の4.4倍のリスクとされている。移植後はステロイドの影響も相まって病的骨折の発症に注意が必要である。骨密度は移植後6ヶ月間は術前よりさらに低下した後，術後約1年で術前のレベルに復帰し，以後漸増するため術直前から術後1年以内は特に注意が必要である。術後の骨粗鬆症に対するビスホスホネート等の予防投与効果についてはエビデンスがない。

QVI-2-4：PBC 患者の予後を改善するための方法は？

A：適切な移植時期の選択が最も重要と考えられる。

◆エビデンスレベル 2b，推奨度：グレード B

◆解説：PBC の再発，骨密度の低下などは直接的には移植成績には関連しないと考えられている。



## ■参考文献

### I. PBCの全般的なガイドライン

#### 1. 厚生労働省研究班研究成果

- 1) 戸田剛太郎, 大西三朗. 原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成16年度). 肝臓2005; 46: 233.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 各年度研究報告書
- 3) 厚生労働省 難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/>

#### 2. 海外のガイドライン

- 1) Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31(4):1005-13.
- 2) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50(1): 291-308.
- 3) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines.: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatology* 2009; 51: 237-267.

#### 3. 代表的 Review

- 1) Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353(12): 1261-73. Erratum in: *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3): 313.
- 2) Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010; 52(5): 745-58.

## II. 疾患概念

### 1. PBC

- 1) Ahrens EH Jr, Payne MA, Kunkel HG, et al. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 1950; 29: 299-364.
- 2) Rubin E, Schaffner F, Popper H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol.* 1965; 46: 387-407.

### 2. 早期PBC

- 1) Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1986; 6: 1279-84.
- 2) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1399-402.

### 3. 自己免疫性胆管炎 (Autoimmune cholangitis, Autoimmune cholangiopathy: AIC)

- 1) Brunner G, Klinge O. A chronic destructive non-suppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies (immunocholangitis). *Dtsch Med Wochenschr* 1987 18; 112 (38): 1454-8.
- 2) Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1993; 18(1): 10-5.
- 3) Taylor SL, Dean PJ, Riely CA. Primary autoimmune cholangitis. An alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18(1): 91-9.
- 4) Michieletti P, Wanless IR, Katz A, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994; 35(2): 260-5.

#### 4. Overlap 症候群

- 1) Klöppel G, Seifert G, Lindner H, et al. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specificity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977; 373: 143-60.
- 2) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28(2): 296-301.
- 3) Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360-65.
- 4) Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, et al: Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078-84.
- 5) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(1): 169-76.
- 6) Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(2): 345-53.
- 7) Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, et al. Primary biliary cirrhosis - autoimmune hepatitis overlap syndrome: a rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan, submitted. 2011

### Ⅲ. 発症病理

#### 1. 発症, 組織障害機序

- 1) Van de Water J, Turchany J, Leung PS, et al. Molecular mimicry in primary biliary cirrhosis. Evidence for biliary epithelial expression of a molecule cross-reactive with pyruvate dehydrogenase complex-E2. *J Clin Invest* 1993; 91: 2653-64.
- 2) Tsuneyama K, Van De Water J, Van Thiel D, et al. Abnormal expression of PDC-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995; 22: 1440-6.
- 3) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al. HLA DRB4 0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* 1995; 181: 1835-1845.
- 4) Harada K, Ozaki S, Gershwin ME, et al. Enhanced apoptosis relates to bile duct loss in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 1399-405.
- 5) Shigematsu H, Shimoda S, Nakamura M, et al. Fine specificity of T cells reactive to human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant autoantigen in primary biliary cirrhosis: implications for molecular mimicry and cross-recognition among mitochondrial autoantigens. *Hepatology* 2000; 32: 901-909.
- 6) Harada K, Tsuneyama K, Sudo Y, et al. Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA gene in liver tissue of primary biliary cirrhosis: is *Propionibacterium acnes* involved in granuloma formation? *Hepatology*. 2001; 33: 530-6.
- 7) Matsumura S, Kita H, He XS, et al. Comprehensive mapping of HLA-A0201-restricted CD8 T-cell epitopes on PDC-E2 in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36: 1125-34.
- 8) Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003; 38: 1250-7.
- 9) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al. Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear

- autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1915-1925.
- 10) Kikuchi K, Lian ZX, Yang GX, et al. Bacterial CpG induces hyper-IgM production in CD27(+) memory B cells in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 128: 304-12.
  - 11) Mao TK, Lian ZX, Selmi C, et al. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 802-8.
  - 12) Takii Y, Nakamura M, Ito M, et al. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 2005; 85: 908-20.
  - 13) Sasaki M, Ikeda H, Yamaguchi J, et al. Telomere shortening in the damaged small bile ducts in primary biliary cirrhosis reflects ongoing cellular senescence. *Hepatology*. 2008; 48: 186-95.
  - 14) Shimoda S, Miyakawa H, Nakamura M, et al. CD4 T-cell autoreactivity to the mitochondrial autoantigen PDC-E2 in AMA-negative primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2008 Sep; 31 (2):110-5.
  - 15) Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, et al. The consequences of apoptosis in autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 31: 257-262.
  - 16) Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, et al. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49: 871-879.
  - 17) Shimoda S, Harada K, Niuro H, et al. CX3CL1 (fractalkine): a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 567-75.

## 2. 遺伝因子と環境因子

- 1) Tsuji K, Watanabe Y, Van De Water J, et al. Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima. *J Autoimmun*. 1999; 13(1): 171-8.
- 2) Tanaka A, Borchers AT, Ishibashi H, Ansari AA, Keen CL, Gershwin ME. Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 8-15.
- 3) Leung PS, Quan C, Park O, et al. Immunization with a xenobiotic 6-bromohexanoate bovine serum albumin conjugate induces antimitochondrial antibodies. *J Immunol*. 2003 May 15; 170 (10): 5326-32.
- 4) Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology*. 2003 Nov; 38(5): 1250-7.
- 5) Abdulkarim, AS, Petrovic LM, Kim WR, et al. Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by *Chlamydia pneumoniae*?. *J Hepatol* 2004; 40: 380-4
- 6) Sood S, Gow PJ, Christie JM, et al. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations. *Gastroenterology*. 2004; 127: 470-5.
- 7) Selmi C, Mayo MJ, Bach N, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004; 127: 485-92.
- 8) Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, et al. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004; 363: 533-535.
- 9) Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the footprints to disease etiology. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 265-280.
- 10) Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005; 42: 1194-202.
- 11) Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, et al. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near superfund toxic waste sites. *Hepatology* 2006; 43: 525-31.
- 12) Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology* 2006; 44: 1564-71.

- 13) Leung PS, Park O, Tsuneyama K, et al. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization. *J Immunol* 2007; 179: 2651-57.
- 14) Poupon R, Ping C, Chretien Y, et al. Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 49: 1038-45.
- 15) McNally RJ, Ducker S, James OF. Are transient environmental agents involved in the cause of primary biliary cirrhosis? Evidence from space-time clustering analysis. *Hepatology* 2009; 50: 1169-74.
- 16) Hirschfield GM, Liu X, Xu C, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009; 360: 2544-555.
- 17) Hirschfield GM, Liu X, Han Y, et al. Variants at IRF5-TNPO3, 17q12-21 and MMEL1 are associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010; 42: 655-57.
- 18) Liu X, Invernizzi P, Lu Y, et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010; 42: 658-660.
- 19) Juran BD, Lazaridis KN. Update on the genetics and genomics of PBC. *J Autoimmun.* 2010 Nov; 35(3): 181-7.

### 3. 動物モデル

- 1) Wakabayashi K, et al. IL-2 receptor alpha (-/-) mice and the development of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 1240-1249.
- 2) Irie J, et al. NOD. c3c4 congenic mice develop autoimmune biliary disease that serologically and pathogenetically models human primary biliary cirrhosis. *J Exp Med* 2006; 203: 1209-1219.
- 3) Oertelt S, Lian ZX, Cheng CM, et al. Anti-mitochondrial antibodies and primary biliary cirrhosis in TGF-beta receptor II dominant-negative mice. *J Immunol.* 2006 Aug 1; 177(3): 1655-60.

### 4. 抗ミトコンドリア抗体, 抗 gp210抗体

- 1) Gershwin ME, Rowley M, Davis PA, et al. Molecular biology of the 2-oxo-acid dehydrogenase complexes and anti-mitochondrial antibodies. *Prog Liver Dis* 1992; 10: 47-61.
- 2) Nishio A, Coppel R, Ishibashi H, et al. The pyruvate dehydrogenase complex as a target autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000; 14: 535-47.
- 3) Worman HJ. Nuclear envelope protein autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2007; 37 Suppl 3: S406-11

## IV. 経過と予後予測

### 1. 経過

- 1) Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1986; 6: 1279-1284.
- 2) Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994; 20: 707-13.
- 3) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1399-402.
- 4) Mattalia A, Quaranta S, Leung PS, et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. *Hepatology* 1998; 27: 656-661.
- 5) Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 94: 47-53, 1999.
- 6) Nakano T, Inoue K, Hirohara J, et al. Long-term prognosis of primary biliary cirrhosis (PBC) in

Japan and analysis of the factors of stage progression in asymptomatic PBC (a-PBC). *Hepatol Res.* 2002; 22: 250-260.

- 7) Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123: 1044-1051.
- 8) Takeshita E, Kumagi T, Matsui H, et al. Esophagogastric varices as a prognostic factor for the determination of clinical stage in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2003; 38(11): 1060-5.
- 9) Lee YM, Kaplan MM. The natural history of PBC: has it changed? *Semin Liver Dis* 2005; 25(3): 321-6.
- 10) Murata Y, Abe M, Furukawa S, et al. Clinical features of symptomatic primary biliary cirrhosis initially complicated with esophageal varices. *J Gastroenterol.* 2006; 41(12): 1220-6.
- 11) Abe M, Onji M. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2008; 38: 639-45.
- 12) Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136: 1281-1287.

## 2. 肝組織の進展と発癌

- 1) Locke GR 3rd, Therneau TM, Ludwig J, et al. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 52-6.
- 2) Drebber U, Mueller JJ, Klein E, et al. Liver biopsy in primary biliary cirrhosis: clinicopathological data and stage. *Pathol Int* 2009; 59: 546-54.
- 3) Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997; 26: 1138-42.
- 4) Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, et al. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology* 1999; 29: 1396-98.
- 5) Shibuya A, Tanaka K, Miyakawa H, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1172-78.
- 6) Suzuki A, Lymp J, Donlinger J, et al. Clinical predictors for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 259-64.

## 3. 予後予測

- 1) United Network for Organ Sharing. Annual Report <http://www.unos.org/>
- 2) Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10: 1-7.
- 3) Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patients visits. *Hepatology* 1994; 20: 126-34.
- 4) Liermann Garcia RF, Evangelista GC, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: reterospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22-27.
- 5) Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, et al. Living donor living transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transplant Int* 2005; 18: 794-799.
- 6) Cholongitas, E, Marelli L, Shusang V, et al. A systemic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver transplant* 2006; 12: 1049-61.
- 7) Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, et al. Long-term survival and impact of

ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1236-45.

- 8) 日本肝移植研究会. 日本肝移植研究会症例登録 (2008年). *移植* 2009; 44: 559-571.
- 9) Montano AJ, Wasilenko S, Bintner J, et al. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transpl* 2010; 10: 852-58.
- 10) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, et al. Risk Factors and Prediction of Long-term Outcome in Primary Biliary Cirrhosis. *Intern Med* 2011; 50(1): 1-10.

#### 4. 自己抗体と予後

- 1) Muratori L, Granito A, Muratori P, et al. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 261-76; vii.
- 2) Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1116-22.
- 3) Parveen S, Morshed SA, Nishioka M. High prevalence of antibodies to recombinant CENP-B in primary biliary cirrhosis: nuclear immunofluorescence patterns and ELISA reactivities. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 438-45.
- 4) Itoh S, Ichida T, Yoshida T, et al. Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 257-65.
- 5) Invernizzi P, Podda M, Battezzati PM, et al. Autoantibodies against nuclear pore complexes are associated with more active and severe liver disease in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 366-72.
- 6) Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 98: 431-7, 2003.
- 7) Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H, et al. Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study. *J Autoimmun* 2003; 20: 247-54.
- 8) Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 1135-44.
- 9) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42: 386-92.
- 10) Nakamura M, Takii Y, Ito M, et al. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006; 26: 138-45.
- 11) Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 118-27.
- 12) Nakamura M, Komori A, Ito M, et al. Predictive role of anti-gp210 and anticentromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 3: S412-9.
- 13) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, et al. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC) : The HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. *Hepatol Res* 2010; 40: 494-50.

#### V. PBCの薬物治療

##### 1. UDCA

- 1) 和田達郎, 神代龍吉, 谷川久一, 他. 原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸の効

果, 臨牀と研究 1987; 64(8): 2590

- 2) 和田達郎, 神代龍吉, 谷川久一, 原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸の長期投与による効果. TOKYO TANABE QUARTERLY 1989; 臨時増刊: 39-46
- 3) Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? Lancet 1987; 1(8537): 834-6.
- 4) Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Glud C, Burroughs AK. Ursodeoxycholic acid and primary biliary cirrhosis: EASL and AASLD guidelines. J Hepatol. 2009; 51(6): 1084-5
- 5) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin ME. Guidelines for Therapy of Autoimmune Liver Disease. Semin Liver Dis 2007; 27(2): 214-26

#### UDCA Randomized control study

- 6) Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med 1991; 324(22): 1548-54.
- 7) Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med 1994; 330(19): 1342-7.
- 8) Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1994; 19(5): 1149-56.
- 9) Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1994; 106(5): 1284-90.
- 10) Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1995; 22(3): 759-66.
- 11) Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1996; 110(5): 1515-8.
- 12) Kilmurry MR, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, et al. Is the Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? Hepatology 1996; 23(5): 1148-53.
- 13) Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. Scand J Gastroenterol 1997; 32(2): 179-86.
- 14) Parés A, Caballería L, Rodés J, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2000; 32(4): 561-6.
- 15) Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. Am J Gastroenterol 2002; 97(8): 2063-70.
- 16) Combes B, Luketic VA, Peters MG, et al. Prolonged follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2004; 99(2): 264-8.
- 17) Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2002; 97(10): 2647-50.
- 18) Chan CW, Gunsar F, Feudjo M, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21(3): 217-26.
- 19) Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 2005; 128: 297-303.

- 20) Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 715-20.

#### UDCA Cohort study

- 21) van de Meeberg PC, Wolfhagen FH, Van Berge-Henegouwen GP, et al. Single or multiple dose ursodeoxycholic acid for cholestatic liver disease: biliary enrichment and biochemical response. *J Hepatol* 1996; 25(6): 887-94.
- 22) van Hoogstraten HJ, Hansen BE, van Buuren HR, et al. Prognostic factors and long-term effects of ursodeoxycholic acid on liver biochemical parameters in patients with primary biliary cirrhosis. Dutch Multi-Centre PBC Study Group. *J Hepatol* 1999; 31(2): 256-62.
- 23) Poupon RE, Bonnand AM, Chrétien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 1999; 29(6): 1668-71.
- 24) Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005; 128(2): 297-303.
- 25) Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 715-20.
- 26) ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(9): 2044-50.

#### UDCA Meta-analysis

- 27) Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997; 113(3): 884-90.
- 28) Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999; 354(9184): 1053-60.
- 29) Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD000551.
- 30) Shi J, Wu C, Lin Y, et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7): 1529-38.
- 31) Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8): 1799-807.

#### UDCA の投与量の設定

- 32) van de Meeberg PC, Wolfhagen FH, Van Berge-Henegouwen GP, et al. Single or multiple dose ursodeoxycholic acid for cholestatic liver disease: biliary enrichment and biochemical response. *J Hepatol* 1996; 25(6): 887-94.
- 33) 戸田剛太郎, 田中直見, 池田有成, 他: ウルソデオキシコール酸 (UR-PBC 錠) の原発性胆汁性肝硬変に対する臨床効評価 - 用量設定試験, *肝胆膵*1998; 37: 443-60
- 34) Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999; 30(5): 830-5.



- 35) Verma A, Jazrawi RP, Ahmed HA, et al. Optimum dose of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10): 1069-76.
- 36) Angulo P, Jorgensen RA, Lindor KD. Incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: is a double dosage worthwhile? *Am J Gastroenterol* 2001; 96(11): 3152-7.

## 2. Bezafibrate, Fenofibrate

- 1) Nakai S, Masaki T, Kurokohchi K, et al. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a preliminary study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(1): 326-7.
- 2) Kurihara T, Niimi A, Maeda A, et al. Bezafibrate in the treatment of primary biliary cirrhosis: comparison with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(10): 2990-2.
- 3) Miyaguchi S, Ebinuma H, Imaeda H, et al. A novel treatment for refractory primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 2000; 47(36): 1518-21.
- 4) Ohmoto K, Mitsui Y, Yamamoto S. Effect of bezafibrate in primary biliary cirrhosis: a pilot study. *Liver*. 2001; 21(3): 223-4.
- 5) Itakura J, Izumi N, Nishimura Y, et al. Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2004; 29(4): 216-22.
- 6) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, et al; Study Group of Intractable Liver Diseases for Research on a Specific Disease, Health Science Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008; 38(6): 557-64.
- 7) Ohira H, Sato Y, Ueno T, Sata M. Fenofibrate treatment in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(8): 2147-9.
- 8) Dohmen K, Mizuta T, Nakamura M, et al. Fenofibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(6): 894-8.

## 3. その他の薬物

- 1) Neuberger J, Christensen E, Portmann B, et al. Double blind controlled trial of d-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985; 26(2): 114-9.
- 2) Dickson ER, Fleming TR, Wiesner RH, et al. Trial of penicillamine in advanced primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1985 18; 312(16): 1011-5.
- 3) Christensen E, Neuberger J, Crowe J, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89(5): 1084-91.
- 4) Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, P et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 91(6): 1327-34.
- 5) Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1986; 315(23): 1448-54.
- 6) Wiesner RH, Ludwig J, Lindor KD, et al. A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1990; 322(20): 1419-24.
- 7) Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J Hepatol* 1992; 15(3): 336-44.
- 8) Lombard M, Portmann B, Neuberger J, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology*. 1993; 104(2): 519-26.
- 9) Wolfhagen FH, van Hoogstraten HJ, van Buuren HR, et al. Triple therapy with ursodeoxycholic

acid, prednisone and azathioprine in primary biliary cirrhosis: a 1-year randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 1998; 29(5): 736-42.

- 10) Hendrickse MT, Rigney E, Giaffer MH, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999; 117(2): 400-7.
- 11) Battezzati PM, Zuin M, Crosignani A, et al. Ten-year combination treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: a double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(9): 1427-34.
- 12) Gong Y, Glud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004481.
- 13) Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005; 41(4): 747-52.
- 14) Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(2): 168-71.
- 15) Combes B, Emerson SS, Flye NL, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42(5): 1184-93.

#### 4. Overlap 症候群の治療

- 1) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006; 44(2): 400-6.

#### VI. 合併症の薬物治療

##### 1. 皮膚癢痒症

- 1) Van Itallie TB, Hashim SA, Crampton RS, et al. The treatment of pruritus and hypercholesteremia of primary biliary cirrhosis with cholestyramine. *N Engl J Med* 1961; 265: 469-74.
- 2) Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966; 50: 323-32.
- 3) Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for the treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trial. *Liver Int* 2006; 26: 943-8.
- 4) Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agent, opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1528-36.
- 5) Rishe E, Azarm A, Bergasa NV. Itch in primary biliary cirrhosis: a patients' perspective. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(1): 34-7.

##### 2. 骨粗鬆症

- 1) 骨粗鬆症の予防と診療ガイドライン2006年版 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 ライフサイエンス出版
- 2) Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50: i1-i9
- 3) Guañabens N, Perés A, Ros I, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2268-74.

- 4) Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis: randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2004; 126: A671.
- 5) Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138(7): 2348-56.

### 3. 乾燥症候群

- 1) Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjögren Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 284-91.

## Ⅶ. 肝移植

- 1) 小幡 裕, 橋本悦子. 原発性胆汁性肝硬変における肝移植の適応. In: 市田文弘, ed. 肝移植適応基準: 国際医書出版 1991; 13-25.
- 2) 日本肝移植研究会. 日本肝移植研究会症例登録 (2008年). *移植* 2009; 44: 559-71.
- 3) UNOS. Annual Report. <http://www.unos.org>
- 4) Murray KF, Carithers RL Jr; AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005 Jun; 41(6): 1407-32.
- 5) Markus BH, Dickson E, Grambsch P, et al. Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1709
- 6) Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 296-300.
- 7) Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 1994; 20: 126-34.
- 8) Kim WR, Wiesner RH, Therneau TM, et al. Optimal timing of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 33-8.
- 9) Wiesner RH. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting outcomes with natural history models. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 575-88.
- 10) Rust C, Rau H, Gerbes AL, et al. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis: risk assessment and 11-year follow-up. *Digestion* 2000; 62: 38-43.
- 11) Lazaridis KN, Lindor KD. Management of primary biliary cirrhosis: from diagnosis to end-stage disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 94-8.
- 12) Angulo P, Dickson ER. The timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 657-68.
- 13) Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22-7.
- 14) Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, et al. Living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transpl Int* 2005; 18: 794-99.
- 15) Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 Jul; 12: 1049-1061.
- 16) Morioka D, Egawa H, Kasahara M, et al. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl* 2007; 13: 80-90.
- 17) Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, et al. Long-term survival and impact of

- ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1236-45.
- 18) Jacob DA, Bahra M, Schmidt SC, et al. Mayo risk score for primary biliary cirrhosis: a useful tool for the prediction of course after liver transplantation? *Ann Transplant* 2008; 13: 35-42.
  - 19) Schreuder TC, Hubscher SG, Neuberger J. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transpl Int* 2009; 22: 144-52.
  - 20) Montano-Loza AJ, Wasilenko S, Bintner J, Mason AL. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transplan* 2010; 10: 852-8.